

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: ES 2 046 097

21 Número de solicitud: 9102379

61 Int. Cl.<sup>5</sup>: A61K 31/19

A61K 31/52

T 8717

12

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: 28.10.91

43 Fecha de publicación de la solicitud: 16.01.94

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
16.01.94

71 Solicitante/es: Laboratorios S.A.L.V.A.T., S.A.  
Gallo, 30-36  
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES

72 Inventor/es: Monserrat Vidal, Carlos

74 Agente: Espiell Volart, Eduardo María

54 Título: Procedimiento para preparar una composición antidismenorrea.

57 Resumen:  
Procedimiento para preparar una composición anti-  
dismenorrea.  
Este procedimiento se caracteriza porque comprende  
combinar: (I) ibuprofeno, (II) dimenhidrinato, (III)  
caféina; y (IV) diluyentes, excipientes o vehículos  
apropiados para administración en forma de com-  
primidos, cápsulas, grageas o supositorios. Global-  
mente, la composición posee una sorprendente ac-  
tividad analgésica periférica, antiemética y antago-  
nista de los espasmos uterinos, todo lo cual la con-  
vierten en un medio idóneo para el tratamiento de la  
dismenorrea.

## DESCRIPCION

La presente invención se refiere aun procedimiento de preparación de una composición antidesmenorrea adecuada para tratamiento sintomático de los dolores o molestias que preceden o acompañan a la menstruación, los cuales frecuentemente no se consideran patológicos. Se refiere también a las composiciones así obtenidas, que generalmente se expeden sin necesidad de receta médica.

## Estado de la técnica relativo a la invención

La dismenorrea es el dolor o molestia asociado a la menstruación, y no se le conoce causa bien definida. Afecta a más del 50% de las mujeres, porcentaje que llega al 75% en adolescentes (dismenorrea primaria). El dolor, generalmente en la cabeza o la espalda, suele ir acompañado de náuseas o vómitos, y puede ser suficientemente intenso como para obligar a guardar cama, con el consiguiente absentismo laboral y otros problemas sociales de diversa índole. Los tratamientos de la dismenorrea consisten generalmente en intentar eliminar los síntomas mediante administración de fármacos, principalmente analgésicos. Sin embargo, las soluciones propuestas hasta ahora no se han conseguido resolver satisfactoriamente el problema de la dismenorrea, especialmente en las mujeres en las que dicha molestia es crónica o habitual, con lo que puede sufrir los efectos secundarios asociados a la administración de dosis altas y continuas de dichos fármacos.

La patente EP 81828 reivindica el analgésico ibuprofeno en combinación con dextrometorfano para el tratamiento de la dismenorrea. También reivindica la combinación de este último compuesto con la cafeína como diurético. Sin embargo no menciona la combinación de ibuprofeno y de cafeína para tratamiento de la dismenorrea. No obstante, los efectos conjuntos de ibuprofeno y cafeína se han estudiado en otro tipo de dolores (cfr. A.K. Jain y otros, Current Therapeutic Research 1988, Vol. 43, pags. 762-89).

## Explicación de la invención

Se ha encontrado que una combinación de ácido  $\alpha$  - metil - 4 - (2 - metilpropil)bencenoacético, preferiblemente en su forma racémica o ibuprofeno (DCI), de dimenhidrinato (DCI) y de cafeína (DCI), presenta una sinergia especialmente útil para el tratamiento sintomático de la dismenorrea, que permite aliviar con éxito el dolor y las molestias asociadas, a dosis relativamente bajas.

Aparentemente, el dimenhidrinato ejerce una actividad sedante y antiemética que neutraliza parte de las molestias típicas de la dismenorrea (náuseas y vómitos). Por otra parte, el ibuprofeno resulta un analgésico específico, muy adecuado para la dismenorrea. Por último, la cafeína, que es un componente esencial de la composición, aparentemente desempeña una doble acción: Por otra parte, la cafeína neutraliza los efectos sedantes del dimenhidrinato, permitiendo que la mujer afectada no pierda su vitalidad o que, incluso, se sienta mentalmente estimulada; y por otra parte, la cafeína potencia la eficacia analgésica del ibuprofeno, permitiendo un mismo efecto analgésico a dosis mucho menores de este último. A las dosis ensayadas, los tres componentes se absorben bien

por vía oral y tienen una media de eliminación semejante, por lo que el efecto sinérgico se mantiene adecuadamente durante los periodos entre una administración y la siguiente. Globalmente, la composición posee una sorprendente actividad analgésica periférica, antiemética y antagonista de los espasmos uterinos, todo lo cual la convierten en un medio idóneo para el tratamiento de la dismenorrea.

Así pues, son objeto de la presente invención las composiciones antidesmenorrea adecuadas para tratamiento sintomático de los dolores o molestias que preceden o acompañan a la menstruación, así como otros estados dolorosos o espasmódicos del útero, que comprenden la combinación de: (I) ácido  $\alpha$  - metil - 4 - (2 - metilpropil)bencenoacético o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, racémico, enantioméricamente puro o como mezcla de estereoisómeros; (II) dimenhidrinato; (III) cafeína; y (IV) diluyentes, excipientes o vehículos apropiados para administración oral o rectal por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios. Especialmente preferidas son las composiciones en las que el ácido  $\alpha$  - metil - 4 - (2 - metilpropil)bencenoacético empleado es el racémico o ibuprofeno.

En una realización preferida de la presente invención, el ácido  $\alpha$  - metil - 4 - (2 - metilpropil)bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso de entre 10 y 80%; el dimenhidrinato entre 1 y 10% y la cafeína entre 2 y 20%. Aún más preferida es aquella en la que ácido  $\alpha$  - metil - 4 - (2 - metilpropil)bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso entre 30 y 50%; el dimenhidrinato entre 2 y 5%; y la cafeína entre 5 y 15%. Aún mejor es la realización de la presente invención en la que el ácido  $\alpha$  - metil - 4 - (2 - metilpropil)bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso entre 35 y 45%; el dimenhidrinato entre 3 y 4%; y la cafeína entre 8 y 12%. En términos de dosis individual por vía oral (cápsulas de gelatina dura o comprimidos), el óptimo resulta ser 200 mg. de ibuprofeno, 15 mg. de dimenhidrinato y 50 mg. de cafeína, entre 4 y 6 veces al día.

Las composiciones de la presente invención resultan adecuadas para administración rectal y, preferiblemente, oral. Para esta última, resultan adecuadas las formas corrientes de preparaciones galénicas, en particular las cápsulas de gelatina dura y los comprimidos. Para la preparación de estos últimos pueden usarse los diluyentes, excipientes, y vehículos habituales en Farmacia.

Es también objeto de la presente invención el procedimiento para la preparación de una composición antidismenorrea adecuada para tratamiento sintomático de los dolores o molestias que preceden o acompañan a la menstruación, así como otros estados dolorosos o espasmódicos del útero, caracterizado porque comprende combinar: (I) ácido  $\alpha$  - metil - 4 - (2 - metilpropil)bencenoacético o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables racémico, enantioméricamente puro o como mezcla de estereoisómeros; (II) dimenhidrinato; (III) cafeína; y (IV) diluyentes, excipientes o vehículos apropiados para administración oral o rectal, por ejemplo, en forma

de comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios. Son realizaciones preferidas de este procedimiento: aquellas en las que los componentes se combinan en los porcentajes antes señalados.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos:

#### Ejemplos

##### Ejemplo 1

##### *Preparación de comprimidos y cápsulas de gelatina*

A) Se mezcla el ibuprofeno con sílice coloidal. Se homogeneiza la mezcla en un aparato o máquina mezcladora, y se tamiza hasta obtener un polvo de tamaño de 250 micras. Este polvo se humedece en una máquina mezcladora con una solución hidroalcohólica de polivinilpirrolidona hasta obtener un buen reparto de dicha solución en toda la masa pulverulenta. Se seca entonces en una estufa.

B) Se funde monoestearato de glicerilo a una temperatura de 60°C. Se añade el dimenhidrinato previamente tamizado por una tamiza de 125 micras de luz y se agita hasta formar una suspensión que se enfría rápidamente y se deja solidificar en

una nevera. Posteriormente se pulveriza.

C) se mezclan las preparaciones (A) y (B) con los excipientes y la cafeína a una concentración del 10%. Se homogeneiza y tamiza por un tamiz de 210 micras de luz el conjunto y se pasa el polvo resultante por las máquinas adecuadas para su envasado en cápsulas o su compresión y compactación.

##### Ejemplo 2

##### *Actividad antidismenorrea*

Diez mujeres voluntarias, de edades entre 20 y 35 años, con historial de dismenorrea severa y habitual, que en el pasado no habían respondido adecuadamente al tratamiento ibuprofeno, fueron instruidas para tomar, al primer síntoma de dismenorrea y durante 36 horas, comprimidos preparados según el Ejemplo 1, a razón de uno cada 6 h., y cuya composición era: 200 mg. de ibuprofeno, 15 mg. de dimenhidrinato y 50 mg. de cafeína. La experiencia se prolongó durante una año y, al final de la misma, ocho de las pacientes calificaron su reducción de síntomas molestos de dismenorrea como "muy grande"; una la calificó como "mediana"; y la restante, como "nula".

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una composición antidismenorrea adecuada para tratamiento sintomático de los dolores o molestias que preceden o acompañan a la menstruación, así como otros estados dolorosos o espasmódicos del útero, caracterizado por el hecho de utilizar el ibuprofeno, a una concentración del 40%, mezclado con sílice coloidal y, tras ser tamizado en un tamiz de 250 micras de luz, se humedece con solución hidroalcohólica de polivinilpirrolidona y porque el dimenhidrinato utilizado a una concentración del 5%, se mezcla con monoestearato de glicerilo fundido; y porque las dos mezclas anteriores se combinan con la cafeína, a una concentración del 10%, y los demás excipientes.

2. Procedimiento según la reivindicación anterior caracterizado porque comprende combinar: (I) ácido  $\alpha$  - metil - 4 - (2 - metilpropil) bencenoacético o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, racémico, enantioméricamente puro o como mezcla de estereoisómeros; (II) dimenhidrinato; (III) cafeína; y (IV) diluyentes, excipientes o vehículos apropiados para administración oral o rectal, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios.

3. Procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque el ácido  $\alpha$  - metil - 4 - (2 - metilpropil) bencenoacético empleado es el racémico o ibuprofeno.

4. Procedimiento según cualquiera de las

reivindicaciones 2 a 3 caracterizado porque el ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil) bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso de entre 10 y 80%; el dimenhidrinato entre el 1 y 10%; y la cafeína entre 2 y 20%.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 caracterizado porque el ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil) bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso de entre 30 y 50%; el dimenhidrinato entre 2 y 5%; y la cafeína entre 5 y 15%.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 caracterizado porque el ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil) bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso de entre 35 y 45%; el dimenhidrinato entre 3 y 4%; y la cafeína entre 8 y 12%.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 caracterizado porque la composición se prepara de una forma galénica para administración oral, como comprimidos o cápsulas de gelatina dura.

8. Procedimiento según la reivindicación 7 caracterizado porque las cantidades empleadas en cada unidad de dosificación son 200 mg. de ibuprofeno, 15 mg. de dimenhidrinato y 50 mg. de cafeína.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 caracterizado porque los excipientes empleados son sílice coloidal, polivinilpirrolidona y monoestearato de glicerilo, entre otros.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

① ES 2 046 097

② N.º solicitud: 9102379

③ Fecha de presentación de la solicitud: 28.10.91

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.º: A61K 31/19, 31/52

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CA-A-2020018 (SIMMONS D.L.)	1-9

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 24.07.93	Examinador R. Sánchez Alonso	Página 1/1
--	---------------------------------	---------------